

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-35557

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月9日

(51) Int.Cl.⁴

識別記号

F I

C 0 7 D 209/10

C 0 7 D 209/10

A 6 1 K 31/34

A D T

A 6 1 K 31/34

A D T

31/38

A B G

31/38

A B G

31/40

A B X

31/40

A B X

31/405

A B J

31/405

A B J

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-207402

(22) 出願日

平成9年(1997) 7月17日

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 高橋 寛治

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野

薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(72) 発明者 杉浦 恒行

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野

薬品工業株式会社水無瀬研究所内

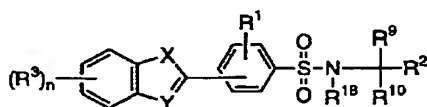
(74) 代理人 弁理士 大家 邦久 (外1名)

(54) 【発明の名称】 フェニルスルホンアミド誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体及びその塩(式中、 R^1 はH、アルキル； R^2 はCOOR⁴、CONHOR⁵；Xは、O、S、NR¹⁷；Yは、CH、N； R^3 は、H、アルキル、アルコキシ、OH、COOH、アルコキシカルボニル、NR⁷R⁸、CONR⁷R⁸等；nは1~4； R^9 、 R^{10} は、H、(置換)アルキル、COR¹¹、(置換)環状基； R^{18} はH、(置換)アルキル、フェニルアルキル、アルコキシカルボニル、フェニルアルコキシカルボニル)。

【化1】



(I)

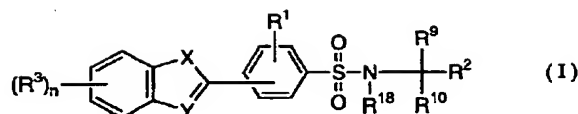
【効果】 式(I)の化合物は、マトリックスメタロプロテインナーゼを阻害し、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気

腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患(クローン病、シュグレン病等)等の予防及び/又は治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



(式中、 R^1 は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わし、 R^2 は $-\text{COOR}^4$ 基または $-\text{CONHOR}^5$ 基を表わし、 R^4 は(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)フェニル基、または(4)フェニル基、 $-\text{OCOR}^6$ 基(基中、 R^6 はC1～4アルキル基を表わす。)または $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 基(基中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)のいずれかで置換されたC1～4アルキル基を表わし、 R^5 は水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1～4アルキル基を表わし、Xは酸素原子、硫黄原子または $-\text{N}(\text{R}^{17})$ -基(基中、 R^{17} は水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基で置換されたC1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基またはフェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基を表わす。)を表わし、YはCH基または窒素原子を表わし、 R^3 は水素原子、C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシル基、C1～8アルコキシカルボニル基、ニトロ基、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 基(基中、 R^7 および R^8 は前記と同じ意味を表わす。)または $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 基(基中、 R^7 および R^8 は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、nは1～4の整数を表わし、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基(ただし、アルキル基中の1個の $-\text{CH}_2-$ 基が1個の硫黄原子で置き換わっていてもよい。)、(3) $-\text{COR}^{11}$ 基(基中、 R^{11} は水酸基、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基で置換されたC1～4アルコキシ基または $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 基(基中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基、1個または2個のフェニル基で置換されたC1～4アルキル基を表わす。))、(4)炭素環基、(5)複素環基(前記(4)の炭素環または前記(5)の複素環は1から3個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)、または(6)下記(i)～(viii)から選ばれる

ひとつの基で置換されたC1～8アルキル基、(i) $-\text{COR}^{11}$ 基(基中、 R^{11} は前記と同じ意味を表わす。)、(ii)C1～4アルコキシ基、(iii)水酸基、(iv)ベンジルオキシ基、(v)グアニジノ基、(vi) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基(基中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基または $-\text{COOR}^{14}$ 基(基中、 R^{14} はC1～4アルキル基またはベンジル基を表わす。))を表わす。)、(vii)炭素環基、または(viii)複素環基(前記(vii)の炭素環または前記(viii)の複素環は1から3個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基で置換されていてもよい。))を表わし、 R^{18} は(1)水素原子、(2)C1～4アルキル基、(3)フェニル基で置換されたC1～4アルキル基、(4)C1～8アルコキシカルボニル基、(5)フェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基、または(6)水酸基、C1～4アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-\text{COOR}^{19}$ 基(基中、 R^{19} は水素原子、C1～8アルキル基またはベンジル基を表わす。)、 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基(基中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、炭素環および複素環(これらの環は1から3個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基で置換されていてもよい。))から選ばれる基で置換されたC1～8アルキル基を表わすか、あるいは R^9 基および R^{18} 基は、それらがそれぞれ結合している炭素原子および窒素原子と一緒に、窒素原子を1個含有する5～7員の複素環を表わす。)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩。

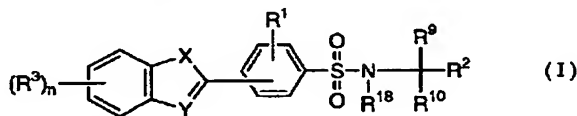
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はフェニルスルホンアミド誘導体、その製造方法、およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】さらに詳しくは、一般式 (I)

【化2】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で

示されるフェニルスルホンアミド誘導体、それらの非毒

性塩、それらの製造方法、およびそれらを含む薬剤に関する。

【0003】

【発明の背景および従来技術】マトリックスメタロプロテイナーゼ（以下、MMPと略記する。）は活性中心に亜鉛（以下、 Zn^{2+} と略記する。）を有する中性メタロプロテイナーゼであり、生理的状況下においてはコラーゲン、ラミニン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、エラスチン、ゼラチン等を分解することにより関節組織、骨組織、結合組織などの成長及び組織改築などに作用している。MMPは、現在までに一次構造の異なる10種類以上の分子種が同定されている。具体的には、間質性コラーゲナーゼ（MMP-1）、白血球コラーゲナーゼ（MMP-8）、ゼラチナーゼA（MMP-2）、ゼラチナーゼB（MMP-9）、ストロムライシン1（MMP-3）、ストロムライシン2（MMP-10）、マトリライシン（MMP-7）等が挙げられる。

【0004】それら各酵素に共通した性質として、

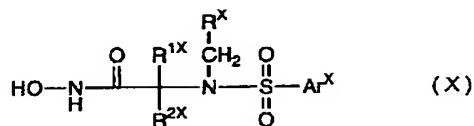
(1) 活性中心に Zn^{2+} を有し、酵素活性にカルシウム(Ca^{2+})を必要とすること、(2) 潜在型酵素として分泌され、細胞外で活性化を受けること、(3) アミノ酸配列に高い相同性を有すること、(4) 生体内に存在する種々の細胞外マトリックス成分分解能をもつこと、(5) 共通のインヒビターである組織メタロプロテイナーゼインヒビター(TIMP)によって活性が阻害されることなどが知られている。

【0005】MMPの阻害剤はMMPの分泌および活性が異常亢進した場合に生じる種々の疾患の予防および/または治療に有用と考えられる。例えば、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患（クローン病、シュグレン病等）、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等が挙げられる。

【0006】マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有する化合物はいくつか知られている。なかでも、コラーゲンの切断点近傍の基質(Gly-Ile-Ala-GlyまたはGly-Leu-Ala-Gly)が、コラーゲナーゼと高い親和性を有することが知られている。この基質の切断部位に亜鉛親和性基をもつ、化学修飾を行った基質アナログマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤が、数多く研究されている[Inhibitors of matrix metalloproteinases (MMP's), Nigel RA Bealey, Phillip RJ Ansell, Andrew JP Dochertyら Curr. Opin. Ther. Patents., 4, 7-16(1994), Current Drugs Ltd ISSN 0962-2594 参照]。しかし、これらの基質アナログ阻害剤は、ペプチドアナログであるために種々の問題点があることが予想される。このため、これらの阻害剤を非ペプチド化することが望まれており、いくつか報告されている。

【0007】例えば、EP 606046号の明細書には、一般式(X)

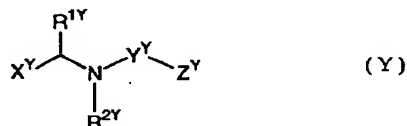
【化3】



(式中、(a) Ar^X は炭素環式または複素環式アリール基； R^X は水素原子、低級アルキル基、炭素環式アリール-低級アルキル基等； R^{1X} は水素原子、低級アルキル基、炭素環式アリール-低級アルキル基等； R^{2X} は水素原子または低級アルキル基であるか；あるいは(b) R^X および R^{1X} はそれらが付加されている鎖と一緒に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、ピペリジン環等を形成； Ar^X および R^{2X} は(a)で定義した意味を有しているか；あるいは(c) R^{1X} および R^{2X} はそれらが付加されている炭素原子と一緒に、未置換もしくは低級アルキル基により置換されているC3~7シクロアルカン、オキサーシクロヘキサン、チア-シクロヘキサン等；そして Ar^X および R^{2X} は(a)で定義した意味を有する。)で示されるアリールスルホンアミド誘導体がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

【0008】WO 9535276号の明細書には、一般式(Y)

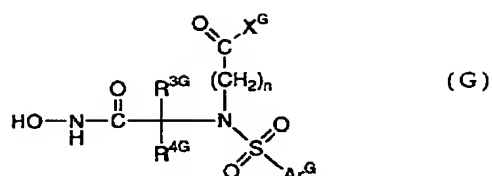
【化4】



(式中、 X^Y は $COOH$ 基、 $CONHOH$ 基； R^{1Y} は天然または非天然の α -アミノ酸側鎖； R^{2Y} は $Z^{1Y}Q^YW^Y$ 基； Z^{1Y} は水素原子、アリール基等；(i) Q^YW^Y が一緒になって単結合、(ii) Q^Y はO原子、S原子、 W^Y はC1~20アルキル基等、(iii) Q^Y は単結合、 W^Y はC9~20アルキル基等、(iv) Q^Y は単結合、 W^Y はC1~8アルキル基； Y^Y は SO_2 基； Z^Y は任意に置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基を表わす。)で示される化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

【0009】WO 9627583号の明細書には、一般式(G)

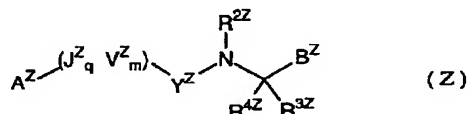
【化5】



(式中、 n は1～6； X^G は水酸基、C1～6アルコキシ基、 $NR^{1G}R^{2G}$ ； R^{3G} 、 R^{4G} は水素原子、C1～6アルキル基等； Ar^G は(C6～10)アリール基、(C5～9)ヘテロアリール基、(C1～6)アルキル(C6～10)アリール基、(C1～6)アルコキシ(C6～10)アリール基、(C1～6)アルコキシ₂(C6～10)アリール基、(C6～10)アリールオキシ(C6～10)アリール基、(C5～9)ヘテロアリールオキシ(C6～10)アリール基、(C1～6)アルキル(C5～9)ヘテロアリール基、(C1～6)アルコキシ(C5～9)ヘテロアリール基、(C1～6)アルコキシ₂(C5～9)ヘテロアリール基、(C6～10)アリールオキシ(C5～9)ヘテロアリール基、(C5～9)ヘテロアリールオキシ(C5～9)ヘテロアリール基を表わす。)で示される化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

【0010】一方、WO9315047号の明細書には、一般式(Z)

【化6】

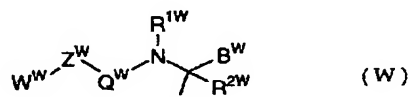


(式中、 A^Z はa) $-Q^Z-X^Z$ 基(Q^Z は-O-、-S-、-NR^Z-基、単結合、 X^Z は5、6員の芳香族環または複素環)、b) $-CN$ 基、 $-NO_2$ 基、 $-N_3$ 基、 $-NR^ZR^{1Z}$ 基、 $-OR^Z$ 基、 $-COR^Z$ 基、 $-CO_2R^Z$ 基(R^Z および R^{1Z} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基等)； J^Z は二価のC1～8のアルカンジイル基、アルケンジイル基またはアルキンジイル基； V^Z はフェニレン基、フランジイル基、チオフェンジイル基、チアゾールジイル基等； q および m は0または1； Y^Z は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-C(=O)-$ 基、 $-C(=S)-$ 基、 $-S(=O)_2-$ 基または $-P(=O)(OC1～6アルキル)-$ 基(ただし、 Y^Z が $-S(=O)_2-$ 基のとき、 Q^Z は単結合を表わさない。)； R^{2Z} は水素原子、C1～6アルキル基、C2～6アルケニル基、C2～6アルキニル基、 $-CO(C1～6アルキル)$ 基、 $-CO_2(C1～6アルキル)$ 基等； R^{3Z} および R^{4Z} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C1～6アルキル基、天然アミノ酸側鎖等； B^Z はa) Z^ZR^{8Z} 基(Z^Z は単結

合、 $-C(=O)-$ 基、 $-C(=O)O-$ 基、 $-CH_2O-$ 基等、 R^{8Z} は水素原子、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基等)、b) $-CH_2NR^{9Z}R^{10Z}$ 基または $-CONR^{9Z}R^{10Z}$ 基(R^{9Z} および R^{10Z} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基等)、c) E^Z 基(E^Z は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1以上含有する5、6員複素環)、またはd) $-CH_2E^Z$ 基、 $-C(=O)NHE^Z$ 基または $-C(=O)NHCH_2-E^Z$ 基を表わす。)で示される化合物が、PAF拮抗剤として有用であることが開示されている。

【0011】特表平7-502742号(WO-9314072)明細書には、一般式(W)

【化7】



(式中、 W^W は任意に1以上のC1～6アルキル基置換分で置換された、ピリド-3-イル基、ベンズイミダゾール-1-イル基、イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル基、イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル基、イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル基； Z^W はa) C2～12の2価のアルカンジイル基、アルケンジイル基、アルキンジイル基等、b) 任意に水酸基、 $-O(C1～6)$ アルキル基、ハロゲン原子とニトリル基から選択された1以上の基で置換された $-(CH_2)_qU^W(CH_2)_x-$ 基(q は0～3； U^W はベンゼンジイル、 $-O-$ 、 $-S-$ 、フランジイル基、チオフェンジイル基等)等； Q^W はカルボニル基、チオカルボニル基、スルホニル基または単結合； R^{1W} は水素原子、任意にC1～6アルキル基、 $-O(C1～6)$ アルキル基、ハロゲン原子、 $-CF_3$ 基とCN基から選択された1以上の基で置換されたC1～6アルキル基、C2～6アルケニル基等； R^{2W} は水素原子、ハロゲン原子、任意に1以上のハロゲン原子で置換されたC1～6アルキル基、C2～6アルケニル基、天然アミノ酸の側鎖等； R^{3W} は水素原子、ハロゲン原子； B^W はa) $-V^WR^{8W}$ 基(V^W は $-C(=O)-$ 基、 $-C(=O)O-$ 基、 $-CH_2O-$ 基等； R^{8W} は水素原子、C1～18アルキル基、C2～6アルケニル基等)、b) $-CH_2NR^{9W}R^{10W}$ 基、 $-CONR^{9W}R^{10W}$ 基等を表わす。)で示される化合物が、PAF拮抗剤として有用であることが開示されている。

【0012】

【発明の目的】本発明者らは、マトリックスメタロプロテイナーゼ、例えばゼラチナーゼ、ストロムライシンまたはコラゲナーゼ等に対して阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される新規なフェニルスルホンアミド誘導体が目的

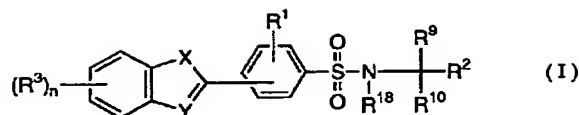
達成することを見出した。

【0013】

【発明の開示】本発明は、

1) 一般式 (I)

【化8】



(式中、 R^1 は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わし、 R^2 は $-\text{COOR}^4$ 基または $-\text{CONHOR}^5$ 基を表わし、 R^4 は(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)フェニル基、または(4)フェニル基、 $-\text{OCOR}^6$ 基(基中、 R^6 はC1～4アルキル基を表わす。)または $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 基(基中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)のいずれかで置換されたC1～4アルキル基を表わし、

【0014】 R^5 は水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1～4アルキル基を表わし、Xは酸素原子、硫黄原子または $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 基(基中、 R^{17} は水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基で置換されたC1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基またはフェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基を表わす。)を表わし、YはCH基または窒素原子を表わし、 R^3 は水素原子、C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシル基、C1～8アルコキシカルボニル基、ニトロ基、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 基(基中、 R^7 および R^8 は前記と同じ意味を表わす。)または $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 基(基中、 R^7 および R^8 は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、nは1～4の整数を表わし、

【0015】 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基(ただし、アルキル基中の1個の $-\text{CH}_2-$ 基が1個の硫黄原子で置き換わっていてもよい。)、(3) $-\text{COR}^{11}$ 基(基中、 R^{11} は水酸基、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基で置換されたC1～4アルコキシ基または $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 基(基中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基、1個または2個のフェニル基で置換されたC1～4アルキル基を表わす。)を表わす。)、(4)炭素環基、(5)複素環基(前記(4)の炭素環または前記(5)の複素環は1から3個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)、または

【0016】(6)下記(i)～(viii)から選ばれるひとつの基で置換されたC1～8アルキル基、(i) $-\text{CO}$

i) C1～4アルコキシ基、(iii)水酸基、(iv)ベンジルオキシ基、(v)グアニジノ基、(vi) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基(基中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基または $-\text{COOR}^{14}$ 基(基中、 R^{14} はC1～4アルキル基またはベンジル基を表わす。)を表わす。)、(vii)炭素環基、または(viii)複素環基(前記(vii)の炭素環または前記(viii)の複素環は1から3個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)を表わし、

【0017】 R^{18} は(1)水素原子、(2)C1～4アルキル基、(3)フェニル基で置換されたC1～4アルキル基、(4)C1～8アルコキシカルボニル基、(5)フェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基、または(6)水酸基、C1～4アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-\text{COOR}^{19}$ 基(基中、 R^{19} は水素原子、C1～8アルキル基またはベンジル基を表わす。)、 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基(基中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、炭素環および複素環(これらの環は1から3個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)から選ばれる基で置換されたC1～8アルキル基を表わすか、あるいは R^9 基および R^{18} 基は、それらがそれぞれ結合している炭素原子および窒素原子と一緒に、窒素原子を1個含有する5～7員の複素環を表わす。)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩、

【0018】2) 一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体およびそれらの非毒性塩の製造方法、および

3) 一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体およびそれらの非毒性塩を有効成分として含有する薬剤に関する。

【0019】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびE/Z混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

【0020】一般式(I)中、 R^1 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21} によって表わされるC1～4アルキル基または R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 中のC1～4アルキル基(炭素環基または複素環基の置換基も含む。)とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。一般式(I)中、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{19} によって表わされるC1～8アルキル基または R^9 、 R^{10} 、 R^{18} 中のC1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。一般式(I)中、 R^9 、 R^{10} によって表わされる1個の $-CH_2-$ 基が1個の硫黄原子に置き換わっているC1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基中の1個の $-CH_2-$ 基が1個の硫黄原子で置き換わっている基を表わす。例えば、 $-SH$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2CH_2-S-CH_3$ 基が挙げられる。

【0021】一般式(I)中、 R^3 によって表わされるC1～4アルコキシ基または R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{18} 中のC1～4アルコキシ基(炭素環基または複素環基の置換基も含む。)とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体である。一般式(I)中、 R^{11} によって表わされるC1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体である。

【0022】一般式(I)中、 R^3 、 R^{17} 、 R^{18} によって表わされるC1～8アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基およびこれらの異性体である。一般式(I)中、 R^{17} 、 R^{18} 中のC1～4アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびこれらの異性体である。

【0023】一般式(I)中、 R^9 、 R^{10} および R^{18} 中の炭素環とは、一部または全部が飽和していてもよい単環、二環の炭素数15以下の芳香族環をいう。これらの環としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ピフェニレン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。一般式(I)中、 R^9 、 R^{10} および R^{18} 中の複素環とは、1個または2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～15員の単環または二環式複素環を表わす。1個または2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～15員

の単環または二環式複素環とは、1個または2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～15員の単環または二環式複素環アリールまたはその一部または全部飽和したものが含まれる。

【0024】前記した1個または2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～15員の単環または二環式複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール環等が挙げられる。

【0025】前記した1個または2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～15員の単環または二環式複素環で一部または全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン(ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン(テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、

ジヒドロシノリン、テトラヒドロシノリン、パーヒドロシノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール環等が挙げられる。

【0026】一般式(I)中、 R^9 基および R^{18} 基が、それらがそれぞれ結合している炭素原子および窒素原子と一緒に表わす、窒素原子を1個含有する5～7員の複素環とは、窒素原子を1個含有する5～7員単環複素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和した複素環を表わし、例えばピロール、ピロリン、ピロリジン、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼピン、ジヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン等が挙げられる。一般式(I)中、X、Yを含む5員環および隣接するベンゼン環とで形成する縮合環としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾールが挙げられる。好ましくは、Xが酸素原子である環、すなわち、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾールである。

【0027】一般式(I)中、 R^3 によって表わされるハロゲン原子または R^9 、 R^{10} および R^{18} 中の炭素環基または複素環基の置換基としてのハロゲン原子とは、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。一般式

(I)中、 R^9 および R^{10} は α -アミノ酸側鎖を表わす場合がある。 α -アミノ酸としては、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、バリン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、トリプトファン、グルタミン等が挙げられる。また α -アミノ酸には、 α -アミノ酸誘導体も含まれるし、D体、L体およ

びDL混合体またはそれらのアロ体の α -アミノ酸も含まれる。

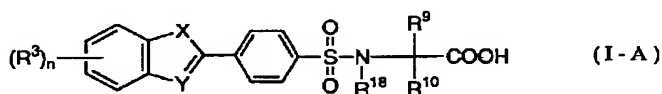
【0028】

【塩】本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩、水和物塩等が挙げられる。一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0029】一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。また、一般式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

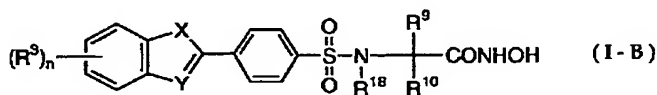
【0030】一般式(I)で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-A)

【化9】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物および一般式(I-B)

【化10】



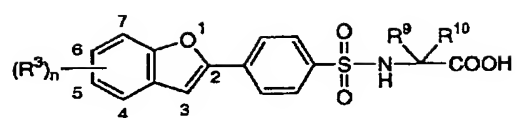
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。より好ましくは、以下の表1から表32に記載した化合物やそれらの非毒性塩および実施例に記載した化合物等が挙げられる。なお下記

各表中、Meはメチル基を表わす。

【0031】

【表1】

表 1

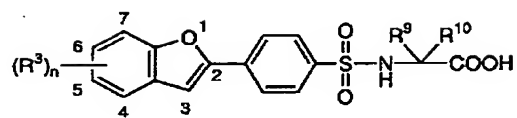


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0032】

【表2】

表1 (つづき)

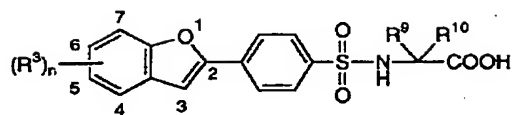


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0033】

【表3】

表 1 (つづき)

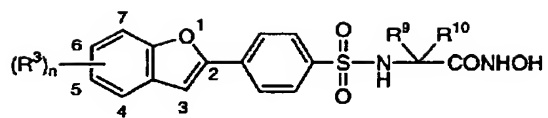


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 3 4 】

【 表 4 】

表 2

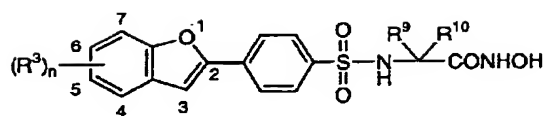


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0035】

【表5】

表 2 (つづき)

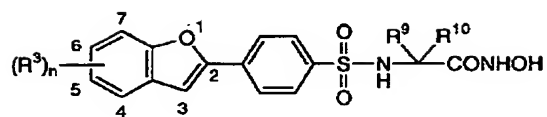


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
1 1	6-CH₃		1 6	5,6-diCH₃	
1 2	6-CH₃		1 7	5,6-diCH₃	
1 3	6-CH₃		1 8	5,6-diCH₃	
1 4	6-CH₃		1 9	5,6-diCH₃	
1 5	6-CH₃		2 0	5,6-diCH₃	

【 0 0 3 6 】

【 表 6 】

表 2 (つづき)

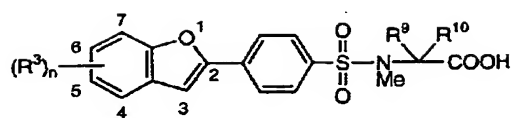


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 3 7 】

【 表 7 】

表 3

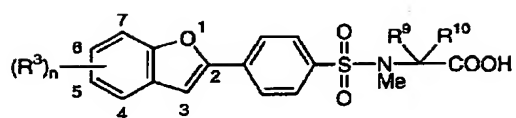


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0038】

【表8】

表3 (つづき)

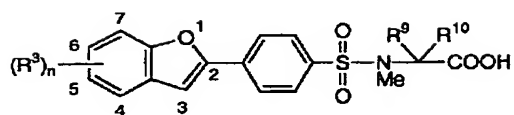


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0039】

【表9】

表3 (つづき)

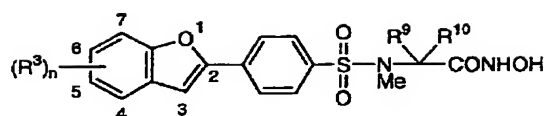


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0040】

【表10】

表 4

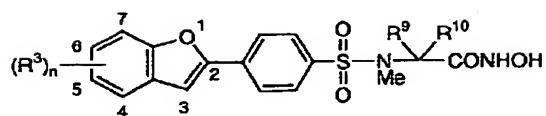


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
1	H		6	5-CH₃	
2	H		7	5-CH₃	
3	H		8	5-CH₃	
4	H		9	5-CH₃	
5	H		10	5-CH₃	

【0041】

【表11】

表 4 (つづき)

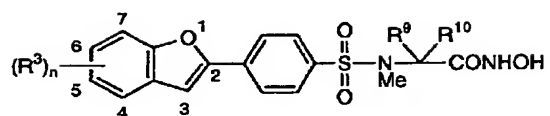


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 0 4 2 】

【 表 1 2 】

表4 (つづき)

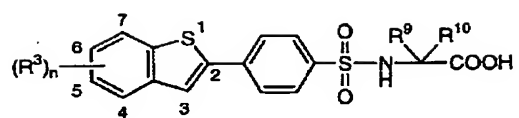


番号	(R³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$	番号	(R³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0043】

【表13】

表 5

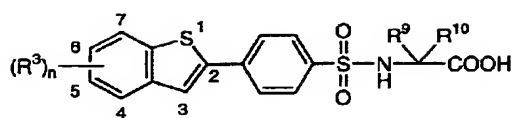


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0044】

【表14】

表 5 (つづき)

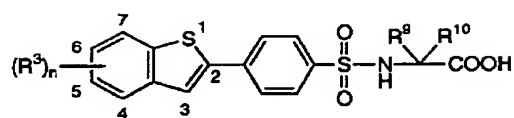


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 0 4 5 】

【 表 1 5 】

表5 (つづき)

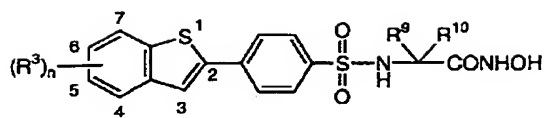


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0046】

【表16】

表 6

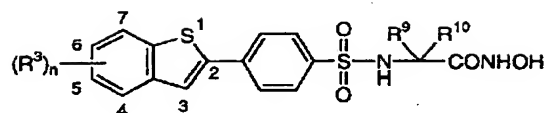


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0047】

【表17】

表 6 (つづき)

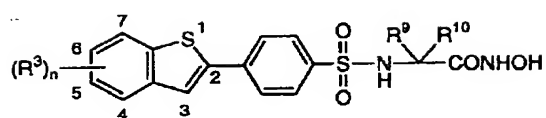


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 0 4 8 】

【 表 1 8 】

表 6 (つづき)

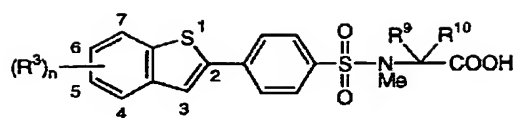


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 4 9 】

【 表 1 9 】

表 7

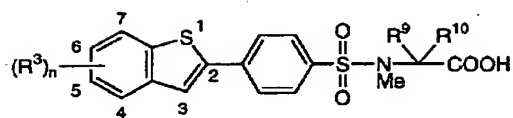


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0050】

【表20】

表7 (つづき)

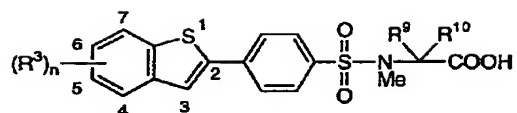


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0051】

【表21】

表 7 (つづき)

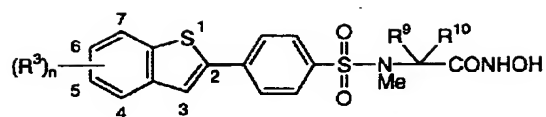


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 5 2 】

【表 2 2】

表 8

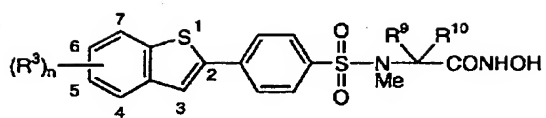


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
1	H		6	5-CH₃	
2	H		7	5-CH₃	
3	H		8	5-CH₃	
4	H		9	5-CH₃	
5	H		10	5-CH₃	

【0053】

【表23】

表 8 (つづき)

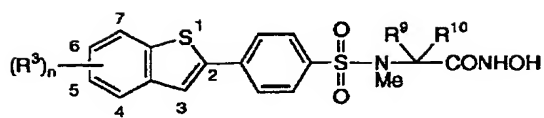


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 0 5 4 】

【 表 2 4 】

表 8 (つづき)

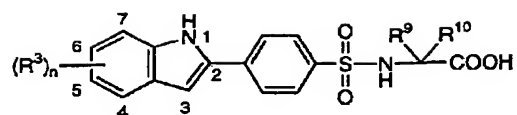


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 5 5 】

【 表 2 5 】

表 9

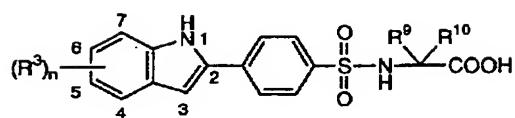


番号	$(R^3)_n$	$R^9 R^{10}$	番号	$(R^3)_n$	$R^9 R^{10}$
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0056】

【表26】

表9 (つづき)

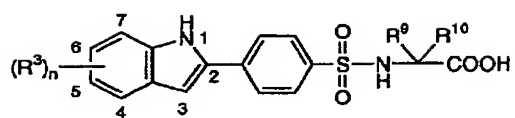


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0057】

【表27】

表 9 (つづき)

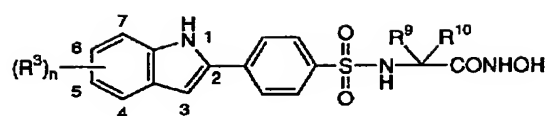


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 5 8 】

【 表 2 8 】

表 1 0

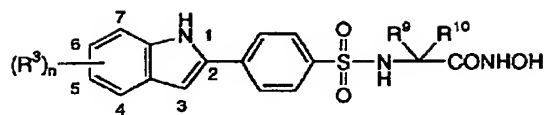


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0059】

【表29】

表 10 (つづき)

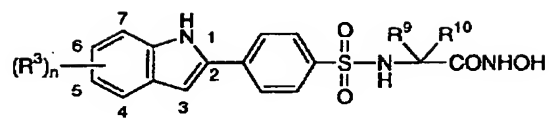


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0060】

【表 30】

表 10 (つづき)

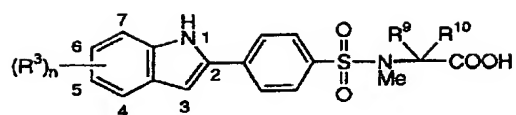


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0061】

【表 3 1】

表 1 1

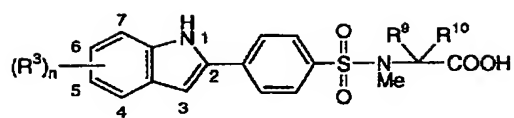


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0062】

【表 3 2】

表 1 1 (つづき)

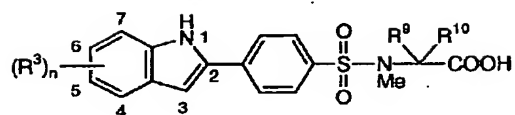


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 0 6 3 】

【 表 3 3 】

表 1 1 (つづき)

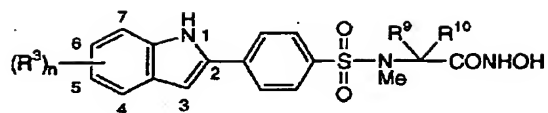


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 6 4 】

【 表 3 4 】

表 1 2

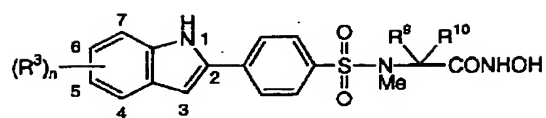


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0065】

【表 3 5】

表 1 2 (つづき)

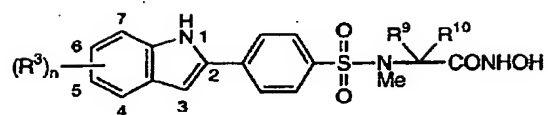


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 0 6 6 】

【 表 3 6 】

表 1 2 (つづき)

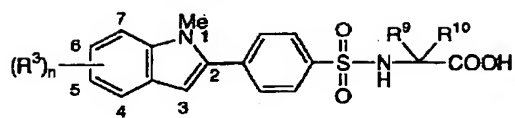


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 6 7 】

【 表 3 7 】

表 1 3

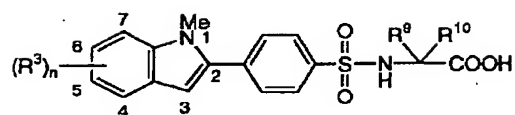


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0068】

【表 3 8】

表 13 (つづき)

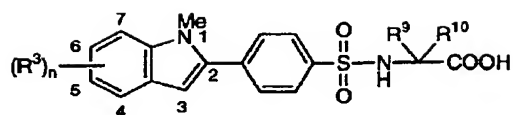


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0069】

【表 3 9】

表 13 (つづき)

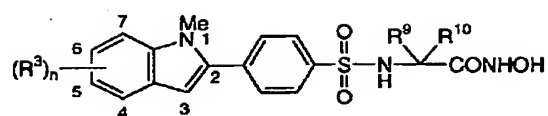


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0070】

【表40】

表 1 4

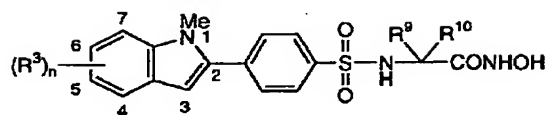


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0071】

【表 4 1】

表 1 4 (つづき)

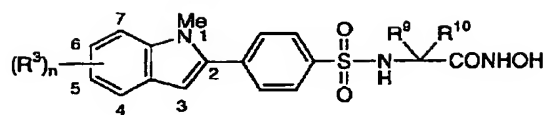


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 0 7 2 】

【 表 4 2 】

表 1 4 (つづき)

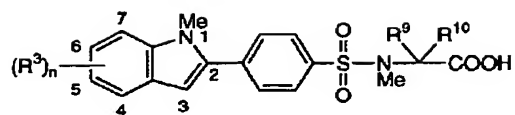


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 7 3 】

【 表 4 3 】

表 1 5

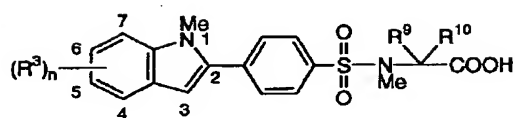


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0074】

【表 4 4】

表 15 (つづき)

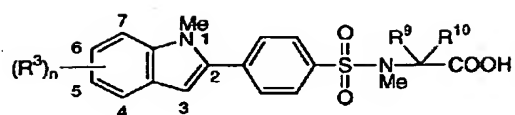


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 0 7 5 】

【 表 4 5 】

表 1 5 (つづき)

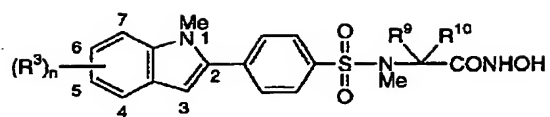


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 7 6 】

【 表 4 6 】

表 1 6

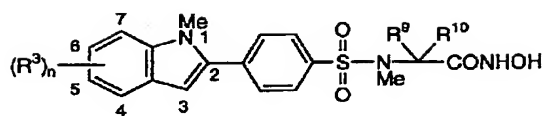


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0077】

【表 4 7】

表 16 (つづき)

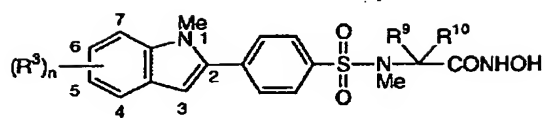


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0078】

【表48】

表 16 (つづき)

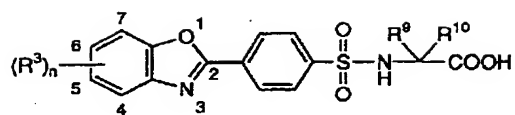


番号	(R ³) _n —	$\begin{matrix} R^9 & R^{10} \\ \diagdown & / \\ & \end{matrix}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{matrix} R^9 & R^{10} \\ \diagdown & / \\ & \end{matrix}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0079】

【表 49】

表 1 7

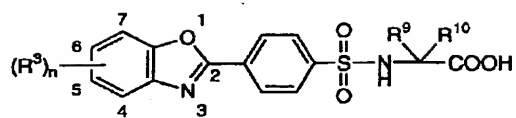


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
1	H		6	5-CH₃	
2	H		7	5-CH₃	
3	H		8	5-CH₃	
4	H		9	5-CH₃	
5	H		10	5-CH₃	

【0080】

【表50】

表 17 (つづき)

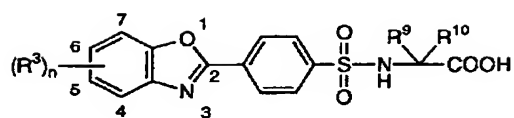


番号	(R ³) _n —	$\begin{smallmatrix} R^9 & R^{10} \\ \diagdown & / \end{smallmatrix}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{smallmatrix} R^9 & R^{10} \\ \diagdown & / \end{smallmatrix}$
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0081】

【表 5 1】

表 17 (つづき)

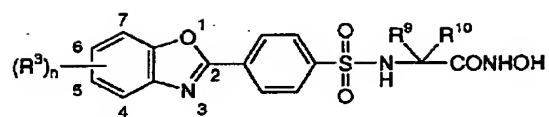


番号	(R³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \end{array}$	番号	(R³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 8 2 】

【 表 5 2 】

表 18

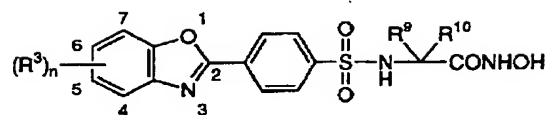


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0083】

【表 53】

表 18 (つづき)

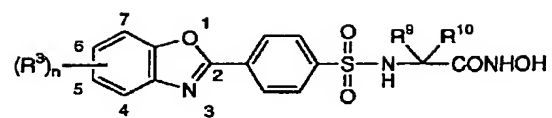


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0084】

【表 5 4】

表18 (つづき)

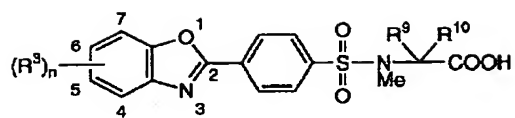


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0085】

【表55】

表 1 9

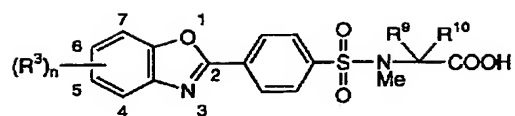


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0086】

【表 5 6】

表 19 (つづき)

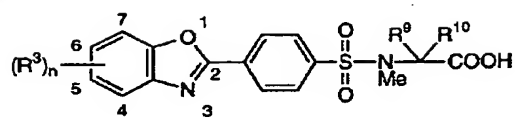


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0087】

【表 57】

表 19 (つづき)

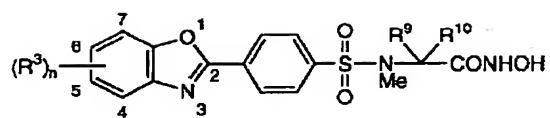


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0088】

【表 58】

表 2 0

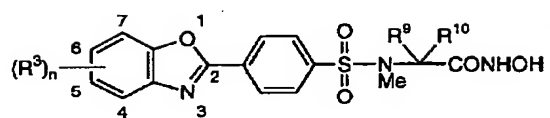


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0089】

【表 5 9】

表 20 (つづき)

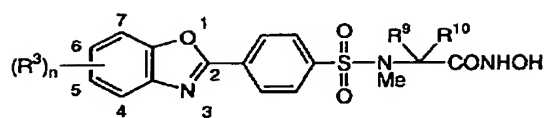


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0090】

【表60】

表 2 0 (つづき)

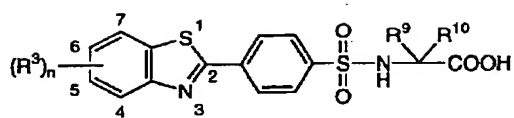


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0091】

【表 6 1】

表 2 1

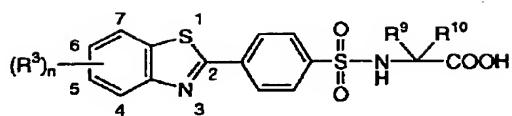


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0092】

【表 6 2】

表 2 1 (つづき)

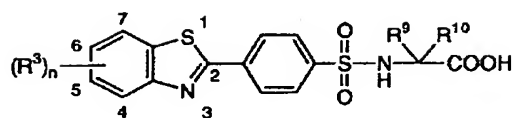


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
1 1	6-CH₃		1 6	5,6-diCH₃	
1 2	6-CH₃		1 7	5,6-diCH₃	
1 3	6-CH₃		1 8	5,6-diCH₃	
1 4	6-CH₃		1 9	5,6-diCH₃	
1 5	6-CH₃		2 0	5,6-diCH₃	

【0093】

【表 6 3】

表 2 1 (つづき)

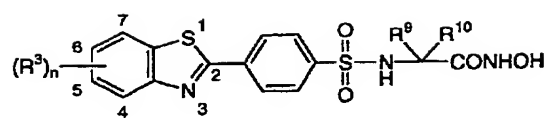


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 0 9 4 】

【 表 6 4 】

表 2 2

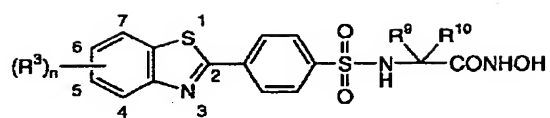


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0095】

【表 6 5】

表 2 2 (つづき)

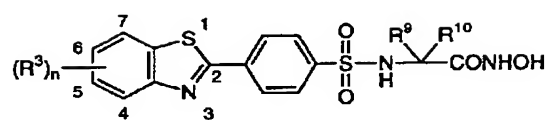


番号	(R³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0096】

【表 6 6】

表 2 2 (つづき)

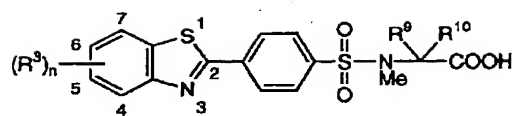


番号	(R³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$	番号	(R³) _n —	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0097】

【表 6 7】

表 2 3

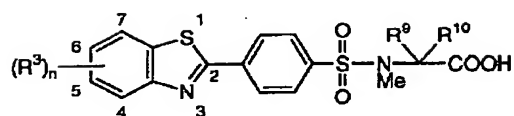


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0098】

【表68】

表 2.3 (つづき)

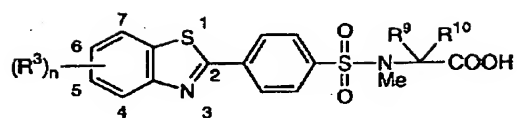


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0099】

【表 6 9】

表 2 3 (つづき)

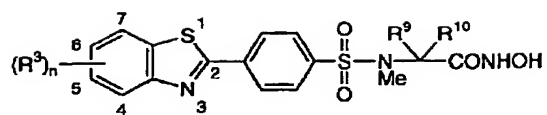


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0100】

【表 7 0】

表 2 4

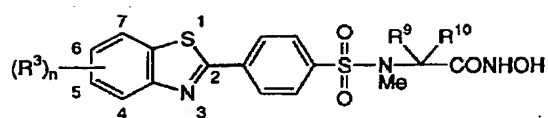


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0101】

【表 7 1】

表 2 4 (つづき)

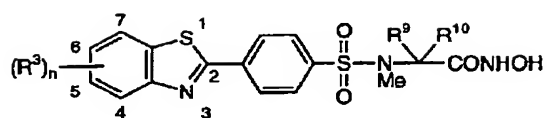


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{array}$
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0102】

【表 7 2】

表 2 4 (つづき)

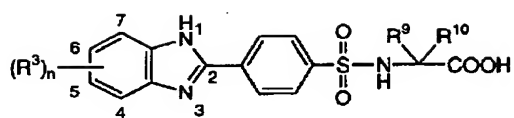


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0103】

【表 7 3】

表 2 5

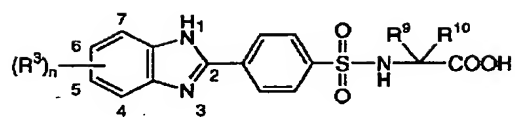


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0104】

【表 7 4】

表 2 5 (つづき)

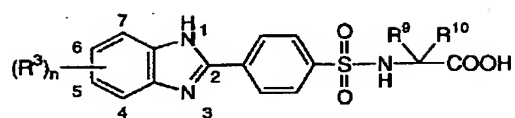


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0105】

【表 7 5】

表 2 5 (つづき)

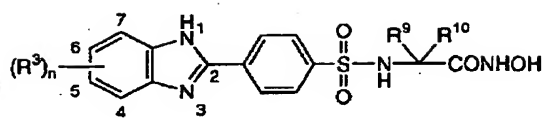


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0106】

【表 7 6】

表 2 6

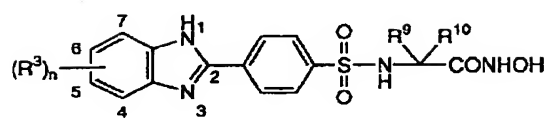


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0107】

【表 7 7】

表 2 6 (つづき)

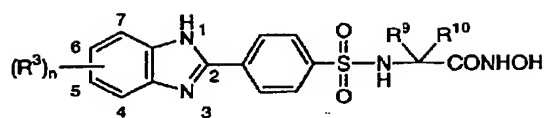


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0108】

【表78】

表 2 6 (つづき)

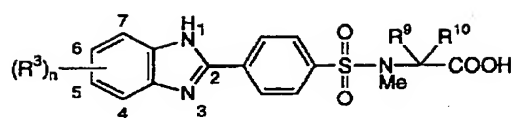


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0109】

【表 7 9】

表 2 7

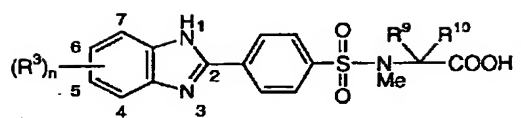


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0110】

【表 8 0】

表 27 (つづき)

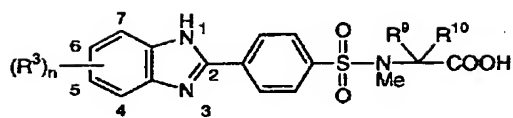


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0111】

【表 8 1】

表 2 7 (つづき)

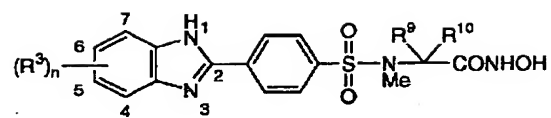


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0112】

【表 8 2】

表 2 8

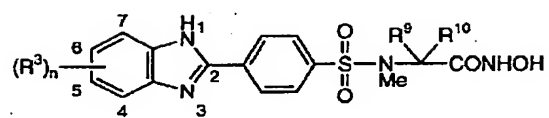


番号	$(R^3)_n$ —	R^9 R^{10}	番号	$(R^3)_n$ —	R^9 R^{10}
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0113】

【表 8 3】

表 2 8 (つづき)

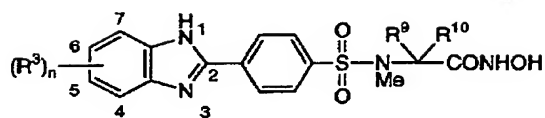


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0114】

【表 8 4】

表 28 (つづき)

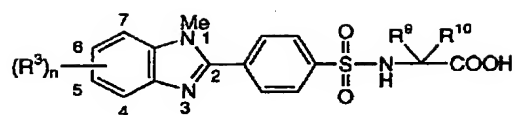


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0115】

【表 85】

表 2 9

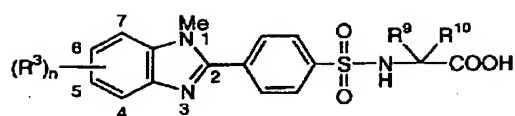


番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{10} \end{array}$	番号	(R ³) _n —	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{10} \end{array}$
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0116】

【表 8 6】

表 2 9 (つづき)

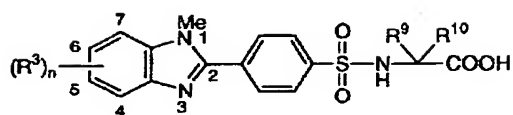


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0117】

【表 8 7】

表 2 9 (つづき)

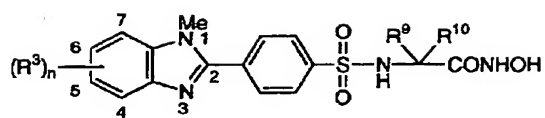


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【0118】

【表 8 8】

表 3 0

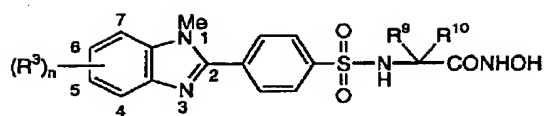


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0119】

【表 8 9】

表 30 (つづき)

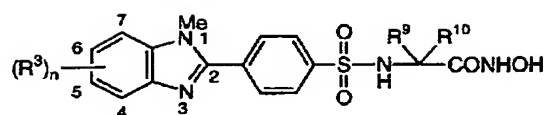


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0120】

【表90】

表 3 0 (つづき)

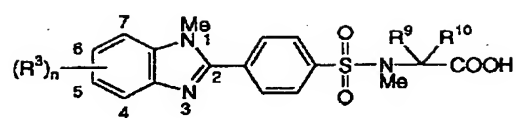


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 1 2 1 】

【 表 9 1 】

表 3 1

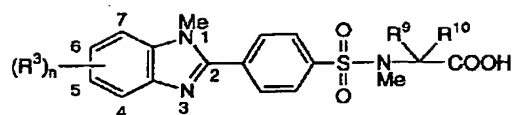


番号	$(R^3)_n$ —	R^9 R^{10}	番号	$(R^3)_n$ —	R^9 R^{10}
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0122】

【表92】

表 3 1 (つづき)

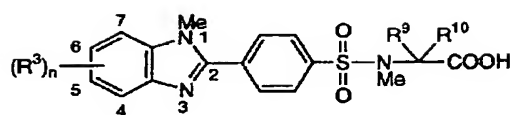


番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰	番号	(R³) _n —	R⁹ R¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【 0 1 2 3 】

【 表 9 3 】

表 3 1 (つづき)

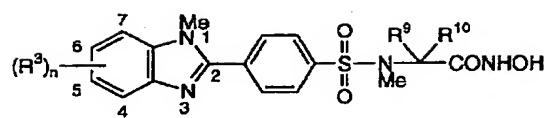


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
2 1	5-OCH ₃		2 6	6-OCH ₃	
2 2	5-OCH ₃		2 7	6-OCH ₃	
2 3	5-OCH ₃		2 8	6-OCH ₃	
2 4	5-OCH ₃		2 9	6-OCH ₃	
2 5	5-OCH ₃		3 0	6-OCH ₃	

【 0 1 2 4 】

【 表 9 4 】

表 3 2

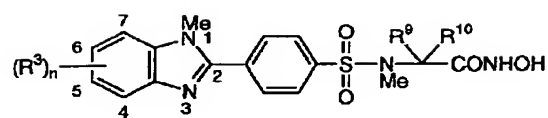


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1	H		6	5-CH ₃	
2	H		7	5-CH ₃	
3	H		8	5-CH ₃	
4	H		9	5-CH ₃	
5	H		10	5-CH ₃	

【0125】

【表95】

表 3 2 (つづき)

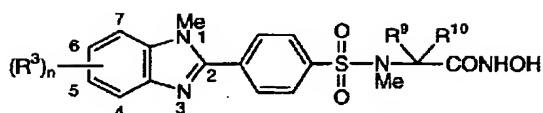


番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
1 1	6-CH ₃		1 6	5,6-diCH ₃	
1 2	6-CH ₃		1 7	5,6-diCH ₃	
1 3	6-CH ₃		1 8	5,6-diCH ₃	
1 4	6-CH ₃		1 9	5,6-diCH ₃	
1 5	6-CH ₃		2 0	5,6-diCH ₃	

【0126】

【表 9 6】

表32 (つづき)



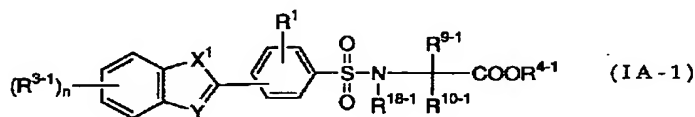
番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰	番号	(R ³) _n —	R ⁹ R ¹⁰
21	5-OCH ₃		26	6-OCH ₃	
22	5-OCH ₃		27	6-OCH ₃	
23	5-OCH ₃		28	6-OCH ₃	
24	5-OCH ₃		29	6-OCH ₃	
25	5-OCH ₃		30	6-OCH ₃	

【0127】

【本発明化合物の製造方法】一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造できる。

(1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R²がCOOR⁴である化合物は、次の (a) または (b) の方法で製造できる。

(a) R³、R⁹、R¹⁰、R¹⁸基およびR²中のCOOR⁴



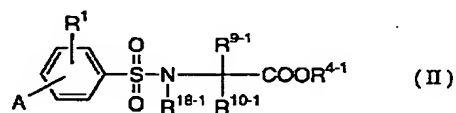
(式中、R⁴⁻¹は、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、-OCOR⁶基 (基中、R⁶は前記と同じ意味を表わす。) または-CONR⁷R⁸基 (基中、R⁷およびR⁸は前記と同じ意味を表わす。) で置換されたC1~4アルキル基を表わし、X¹はXと同じ意味を表わすが、X¹中のアミノ基は保護されたアミノ基を表わし、R³⁻¹、R⁹⁻¹、R¹⁰⁻¹、R¹⁸⁻¹はそれぞれR³、R⁹、R¹⁰、R¹⁸と同じ意味を表わすが、R³⁻¹、R⁹⁻¹、R¹⁰⁻¹、R¹⁸⁻¹基中、-COOH基、水酸基

基のいずれもの基が-COOH基またはそれを含有する基を表わさず、かつR³、R⁹、R¹⁰およびR¹⁸基のいずれもの基が水酸基またはそれを含有する基を表わさず、かつR³、X、R⁹、R¹⁰およびR¹⁸基のいずれもの基がアミノ基またはそれを含有する基を表わさない化合物、すなわち一般式 (IA-1)

【化11】

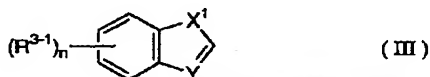
たはアミノ基またはそれらを含有する基はそれぞれ保護された基または保護されたそれらの基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)

【化12】



(式中、Aはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(III)

【化13】



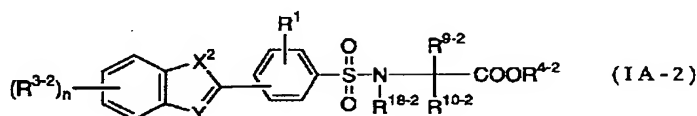
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0128】一般式(II)で示される化合物と一般式(III)で示される縮合複素環化合物との反応は公知であり、例えば有機溶媒(テトラヒドロフラン等)中、アルキルリチウム(n-ブチルリチウム、t-ブチルリチ

ウム等)およびハロゲン化金属(塩化亜鉛、塩化マグネシウムまたは塩化トリアルキルスズ(塩化トリメチルスズ等)等)の存在下、触媒(テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等)を用いて、0~100℃で反応させることにより製造することができる。

【0129】(b) R³、R⁹、R¹⁰、R¹⁸基およびR²中のCOOR⁴基のいずれかの基が-COOH基またはそれを含有する基を表わすか、またはR³、R⁹、R¹⁰およびR¹⁸基のいずれかの基が水酸基またはそれを含有する基を表わすか、またはR³、X、R⁹、R¹⁰およびR¹⁸基のいずれかの基がアミノ基またはそれを含有する基を表わす化合物、すなわち一般式(IA-2)

【化14】



(式中、R³⁻²、X²、R⁴⁻²、R⁹⁻²、R¹⁰⁻²、R¹⁸⁻²は、それぞれR³、X、R⁴、R⁹、R¹⁰、R¹⁸と同じ意味を表わすが、R³⁻²、X²、-COOR⁴⁻²基、R⁹⁻²、R¹⁰⁻²およびR¹⁸⁻²のうち少なくとも1個の基が-COOH基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(IA-1)で示される化合物をアルカリ加水分解または酸性条件下における脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0130】アルカリ加水分解による脱保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて0~40℃の温度で行なわれる。酸性条件下での脱保護反応も公知であり、例えば有機溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等)、または無機酸(塩酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素酢酸等)中、0~90℃の温度で行なわれる。

【0131】また、一般式(IA-2)で示される化合物のうちで少なくとも1個の-COOH基を有する化合物をエステル化反応に付すことにより相当するエステル化合物を製造することができる。エステル化反応は、公知であり、例えば、(1)ジアゾアルカンを用いる方法、(2)アルキルハライドを用いる方法、(3)ジメチルホルムアミド(DMF)-ジアルキルアセタールを用

いる方法、(4)相当するアルカノールと反応させる方法、等が挙げられる。

【0132】これらの方法を具体的に説明すると、

(1)ジアゾアルカンを用いる方法は、例えば、相当するジアゾアルカンを用いて、有機溶媒(ジエチルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、アセトン、メタノール、エタノール等)中、-10℃~40℃で反応させることにより行なわれる。

(2)アルキルハライドを用いる方法は、例えば、有機溶媒(アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)等)中、塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、酸化カルシウム等)の存在下、相当するアルキルハライドを用いて、-10℃~40℃で反応させることにより行なわれる。

(3)DMF-ジアルキルアセタールを用いる方法は、例えば、有機溶媒(ベンゼン、トルエン等)中、相当するDMF-ジアルキルアセタールを用いて、-10℃~40℃で反応させることにより行なわれる。

(4)相当するアルカノールと反応させる方法は、例えば、相当するアルカノール中、酸(塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、塩化水素ガス等)または縮合剤

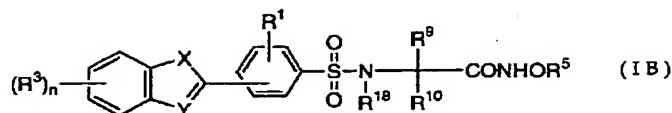
(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ピバロイルハライド、アリールスルホニルハライド、アルキルスルホニルハライド等)を用いて0~40℃で反応させることにより行なわれる。

もちろん、これらのエステル化反応は、反応に関与しない有機溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン等)を加えて行なってもよい。

【0133】(2)一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R²がCONHOR⁵である化合物すなわち-

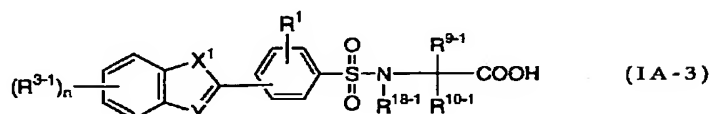
般式 (I B)

【化15】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I A-3)

【化16】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (IV)

【化17】 $\text{NH}_2\text{OR}^{5-1}$ (IV)

(式中、 R^{5-1} は水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1~4アルキル基またはそれ以外のヒドロキシルアミンの保護基 (例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OCH}_3$ 、 t -ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基等) を表わす。) で示される化合物とのアミド化反応に付し、必要であれば引き続いてアルカリ条件下での加水分解および/または酸条件下における脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0134】酸とアミンを反応させ、アミド結合を形成させるアミド化反応は、公知であり、例えば、(1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0135】これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド (オキサリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

【0136】(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等) または、酸誘導体 (クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物とアミンを有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテ

ル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

【0137】(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCI)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等) を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。これら

(1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

【0138】脱保護反応とは、当業者には容易に理解できる一般的な脱保護反応、例えばアルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護反応を意味し、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。アルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護は、前記と同じ方法で行なうことができる。

【0139】当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシ基、水酸基の保護基としては t -ブチル基およびベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。アミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OCH}_3$ 等が用いられる。また、これらの保護基を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。また、ヒドロキシルアミンの保護基

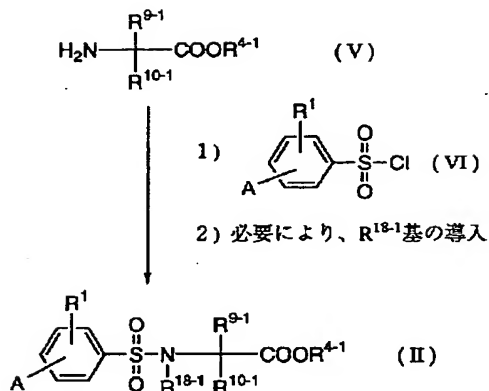
としては t -ブチル基およびベンジル基以外にも、容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば $-C(CH_3)_2-OCH_3$ 、 t -ブトキシカルボニル基またはベンジロキシカルボニル基等が用いられる。また、これらの保護基を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

【0140】一般式(II)で示される化合物は、公知の方法または次の反応工程式1によって示される方法により製造することができる。反応工程式1にあるように、必要によりスルホンアミド($-SO_2NH-$)基のアミンに、 R^{18-1} 基(基中、 R^{18-1} は、前記と同じ意味を表わす。)を導入する。この反応は公知であり、例えば有機溶媒(ジメチルホルムアミド等)中、ハロゲン化アルキル(ヨウ化メチル等)を塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等)存在下、 $0 \sim 50^\circ C$ で反応させるか、または有機溶媒(THF等)中、アルコール化合物(1-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール等)を、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート存在下、 $0 \sim 50^\circ C$ で反応させることにより行なう。また、一連の反応を次の反応工程式2および3に示す。

【0141】

【化18】

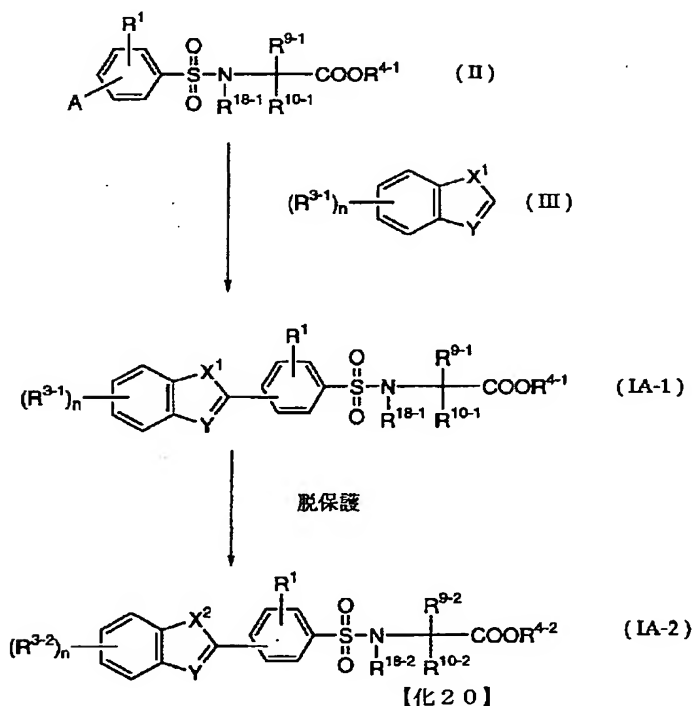
反応工程式1



【0142】

【化19】

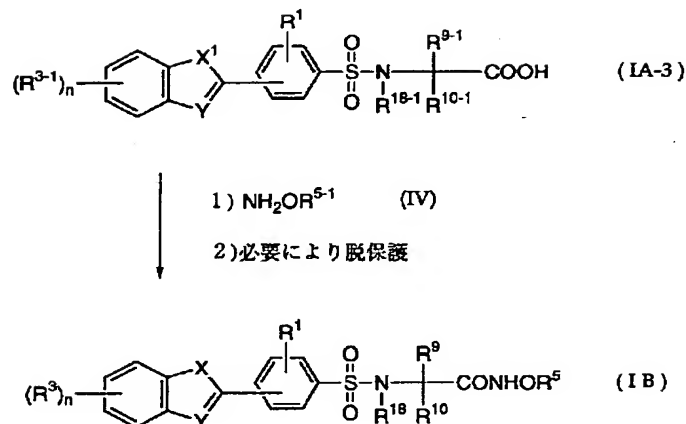
反応工程式2



【0143】

【化20】

反応工程 3



【0144】出発物質として用いる一般式 (IV)、一般式 (V) または一般式 (VI) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。また、本発明における他の出発物質および各試薬（例えば一般式 (III) で示される化合物）は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

【0145】本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0146】

【薬理活性】一般式 (I) で示される本発明化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

【0147】(1) ゼラチナーゼA阻害活性

【実験方法】ヒト正常皮膚線維芽細胞 (HNDF) より精製されたプロゼラチナーゼA (7 μl) のアッセイバッファー (90 μl) 溶液に10 mMのp-アミノフェニル水銀アセテート (APMA) (10 μl) を加えて、37℃で1時間ブレインキュベーションし、酵素を活性化した。合成基質 (MOCac-Pro-Leu-Gly-A₂pr (Dnp)-Ala-Arg-NH₂) (890 μl; 最終濃度13.5 μM) および種々の濃度の被験化合物の溶液あるいは被験化合物を添加しない溶液 (10 μl) を37℃で5分間ブレインキュベーションした。そこに、上記で調製した活性化酵素 (7 μl/tube, 100 μl) を加えて、37℃で20分間インキュベーションし、その後、0.1M酢酸ナトリウムバッファー (2 ml; pH4.0) を加えて酵素反

応を止めた。ゼラチナーゼ活性を反応溶液の蛍光強度 (Ex=328 nmとEm=393 nm) を測定することにより算出した。結果を表33に示す。

【0148】

【表97】

表 33

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
2	0.0018
2 (3)	0.0031
2 (4)	0.0016
2 (6)	0.0074
2 (8)	0.0011
3	0.00030
3 (3)	0.00040
3 (4)	0.00050

【0149】(2) コラゲナーゼ阻害活性

【実験方法】ヒト正常皮膚線維芽細胞 (HNDF) より精製されたプロコラゲナーゼ (5 μl) のアッセイバッファー (105 μl) 溶液に1 mg/mlのトリプシン (45 μl) を加えて、37℃で1分間ブレインキュベーションし、酵素を活性化した。その溶液に、5 mg/mlの大豆トリプシン阻害剤 (soybean trypsin inhibitor) (SBTI; 50 μl) を添加して、トリプシンを不活化した。合成基質 (Ac-Pro-Leu-Gly-[2-mercapto-4-methyl-pentanoyl]-Leu-Gly-OEt) (105 μl; 最終濃度1.33 mM) および種々の濃度の被験化合物の溶液あるいは被験化合物を添加しない溶液 (20 μl) を26℃で5分間ブレインキュベーションした。そこに、上記で調製した活性化酵素 (75 μl/tube, 50 μl)

を加えて、26℃で10分間インキュベーションした。この10分間に計40ポイントの324nmの吸光度を測定し、そのうちの30ポイントでのVmaxを測定値とした。例えば、実施例2(1)の化合物は、100μMの濃度でコラゲナーゼ活性を69.3%阻害した。

【0150】

【毒性】本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0151】

【医薬品への適用】ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ、例えばゼラチナーゼ、ストロムライシンまたはコラゲナーゼ等を阻害することで、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患(クローン病、シュグレン病等)、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等の予防および/または治療に有用である。

【0152】一般式(1)で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0153】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によ

り白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0154】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤(例えば、精製水、エタノール)に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0155】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(登録商標)等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通る過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

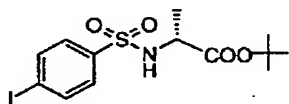
【0156】

【実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所には示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0157】参考例1

N-(4-ヨードフェニルスルホニル)-D-アラニン・*t*-ブチルエステル

【化21】



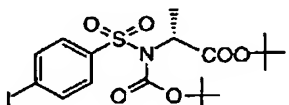
【0158】4-ヨードベンゼンスルホニルクロリド (15.1 g) を、氷冷下、D-アラニン・*t*-ブチルエステル塩酸塩 (9.08 g) のピリジン (100 ml) 溶液に徐々に加えた。混合物を氷浴からはずし、室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1→2：1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (14.3 g) を得た。

TLC：Rf 0.65 (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)。

【0159】参考例2

N-(4-ヨードフェニルスルホニル)-N-*t*-ブトキシカルボニル-D-アラニン・*t*-ブチルエステル

【化22】



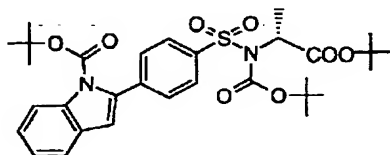
【0160】N-(4-ヨードフェニルスルホニル)-D-アラニン・*t*-ブチルエステル (参考例1で製造した。) (14 g)、ジ-*t*-ブチルジカルボネート (8 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (50 mg) およびアセトニトリル (34 ml) を室温で混合し、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (17.1 g) を得た。

TLC：Rf 0.39 (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1)。

【0161】実施例1

N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-インドール-2-イル)フェニルスルホニル]-N-*t*-ブトキシカルボニル-D-アラニン・*t*-ブチルエステル

【化23】



【0162】1.5Mの*t*-ブチルリチウムのペンタン

(8.8 ml) 溶液をドライアイス-メタノール浴中、N-*t*-ブトキシカルボニル-インドール (2.61 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に滴下し、1時間攪拌した。混合物に、1Mの塩化亜鉛のジエチルエーテル (13.2 ml) 溶液をドライアイス-メタノール浴中、滴下した。反応混合液をドライアイス-メタノール浴からはずし、0℃になるまで放置し、N-(4-ヨードフェニルスルホニル)-N-*t*-ブトキシカルボニル-D-アラニン・*t*-ブチルエステル (参考例2で製造した。)

(2.05 g) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (462 mg) を順次、0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1→5：1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (2.36 g) を得た。

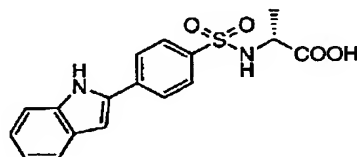
【0163】TLC：Rf 0.34 (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1)；

NMR (CD₃OD)：δ 8.21-8.17 (1H, m), 8.04 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.60-7.56 (1H, m), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.42-7.21 (3H, m), 5.11 (1H, q, J=7.0 Hz), 1.66 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 1.38 (18H, s)。

【0164】実施例2

N-[4-(2-インドリル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化24】



【0165】N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-インドール-2-イル)フェニルスルホニル]-N-*t*-ブトキシカルボニル-D-アラニン・*t*-ブチルエステル (実施例1で製造した。) (2.3 g) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、室温で30分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去し、得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、次の物性値を有する標題化合物 (1.07 g) を得た。

【0166】TLC：Rf 0.18 (クロロホルム：メタノール：酢酸=10：1：1)；

NMR (CD₃OD)：δ 7.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, br. d, J=7.8 Hz), 7.41 (1H, br. d, J=8.0 Hz), 7.14 (1H, td, J=7.8, 1.2 Hz), 7.02 (1H, ddd, J=8.0, 7.8, 1.2 Hz), 6.97 (1H, br. s), 3.94 (1H, q, J=7.2 Hz), 1.33 (3H, d, J=7.2 Hz)。

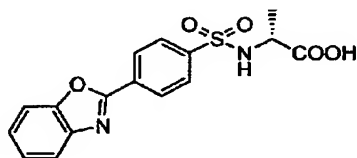
【0167】実施例2 (1) - 2 (19)

参考例1でD-アラニン・t-ブチルエステル塩酸塩の代わりに相当するアミノ酸・t-ブチルエステル(塩酸塩)を用いて、参考例1→参考例2で示される方法と同様に操作して得られた化合物または参考例2で製造した化合物を用いて、実施例1(N-t-ブトキシカルボニルインドールの代わりに相当する複素環化合物を用いた。)→実施例2で示される方法と同様に操作して次の物性値を有する標題化合物を得た。

【0168】実施例2(1)

N-[4-(2-ベンゾオキサゾリル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化25】

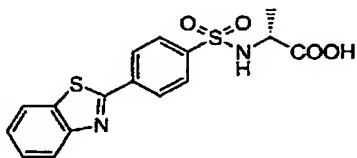


【0169】TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=100:10:1:1);
NMR (CD₃OD): δ 8.55(2H, d, J=8.6Hz), 8.05(2H, d, J=8.6Hz), 7.8-7.7(2H, m), 7.5-7.4(2H, m), 4.01(1H, q, J=7.1Hz), 1.36(3H, d, J=7.1Hz).

【0170】実施例2(2)

N-[4-(2-ベンゾチアゾリル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化26】

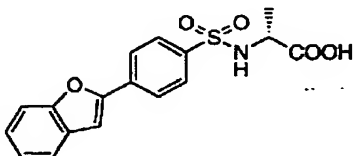


【0171】TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=100:10:1:1);
NMR (CD₃OD): δ 8.26(2H, d, J=8.3Hz), 8.1-8.0(4H, m), 7.6-7.45(2H, m), 4.00(1H, q, J=7.3Hz), 1.36(3H, d, J=7.3Hz).

【0172】実施例2(3)

N-[4-(2-ベンゾフラニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化27】



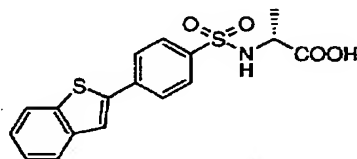
【0173】TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=30:1:1);

NMR (CD₃OD): δ 8.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.67-7.53(2H, m), 7.37(1H, s), 7.38-7.21(2H, m), 3.96(1H, q, J=7.2Hz), 1.34(3H, d, J=7.2Hz).

【0174】実施例2(4)

N-[4-(2-ベンゾチエニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化28】



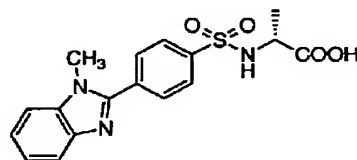
【0175】TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:酢酸=30:1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 13.20-11.87(1H, br), 8.32-8.18(1H, m), 8.05-7.85(7H, m), 7.47-7.37(2H, m), 3.88-3.76(1H, m), 1.20(3H, d, J=7.0Hz).

【0176】実施例2(5)

N-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化29】



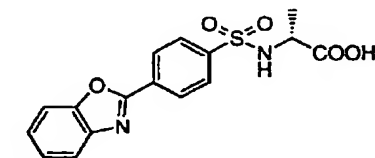
【0177】TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.43(1H, d, J=8.2Hz), 8.10(2H, d, J=8.6Hz), 8.03(2H, d, J=8.6Hz), 7.83(2H, m), 7.50(2H, m), 3.98(3H, s), 3.89(1H, m), 1.11(3H, d, J=7.3Hz).

【0178】実施例2(6)

N-[4-(5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化30】



【0179】TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);

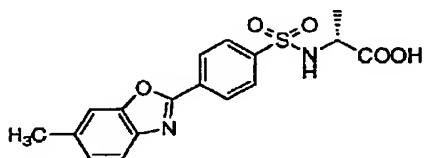
NMR (DMSO-d₆): δ 12.78(1H, brs), 8.38(1H, d, J=8.6Hz), 8.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.63(1H, d, J=1.2Hz), 7.27(1H, dd, J=

=1.2, 8.3Hz), 3.85(1H, dq, J=8.6, 7.3Hz), 2.45(3H, s), 1.19(3H, d, J=7.3Hz)。

【0180】実施例2(7)

N-[4-(6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化31】



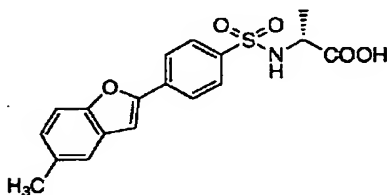
【0181】TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.76(1H, brs), 8.38(1H, d, J=8.8Hz), 8.31(2H, d, J=8.6Hz), 7.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.64(1H, s), 7.23(1H, d, J=8.1Hz), 3.83(1H, m), 2.48(3H, s), 7.32(3H, d, J=7.3Hz)。

【0182】実施例2(8)

N-[4-(5-メチルベンゾフラン-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化32】



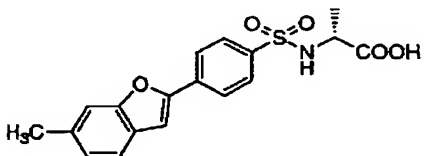
【0183】TLC: Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.23(1H, br. d, J=8.4Hz), 8.07(2H, d, J=8.4Hz), 7.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.56(1H, s), 7.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, br. s), 7.18(1H, d, J=8.4), 3.89-3.74(1H, m), 2.40(3H, s), 1.17(3H, d, J=6.8Hz)。

【0184】実施例2(9)

N-[4-(6-メチルベンゾフラン-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化33】



【0185】TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

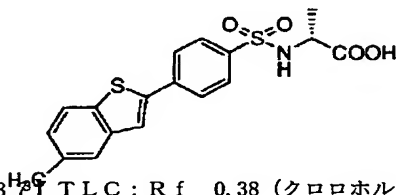
NMR (DMSO-d₆) : δ 8.30-8.16(1H, m), 8.05(2H, d, J=8.4Hz), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.57(1H, br. s), 7.57(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, br. s), 7.12(1H, br. d, J=8.0H

z), 3.89-3.71(1H, m), 2.44(3H, s), 1.17(3H, d, J=7.2Hz)。

【0186】実施例2(10)

N-[4-(5-メチルベンゾチオフェン-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化34】



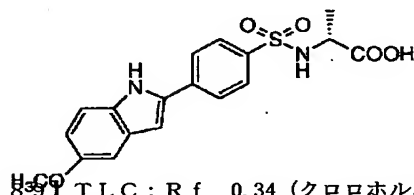
【0187】TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.23(1H, br. d, J=8.4Hz), 7.96(1H, br. s), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.88(1H, d, J=8.8Hz), 7.84(2H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, br. s), 7.23(1H, dd, J=8.8, 1.4Hz), 3.88-3.73(1H, m), 2.42(3H, s), 1.18(3H, d, J=7.0Hz)。

【0188】実施例2(11)

N-[4-(5-メトキシインドール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化35】



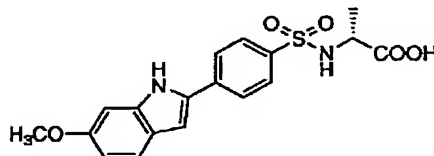
【0189】TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.91(2H, d, J=8.1Hz), 7.87(2H, d, J=8.1Hz), 7.18(1H, d, J=8.8Hz), 7.09(1H, d, J=2.6Hz), 6.80(1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 3.92(1H, q, J=7.3Hz), 3.81(3H, s), 1.32(3H, d)。

【0190】実施例2(12)

N-[4-(6-メトキシインドール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化36】



【0191】TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1) ;

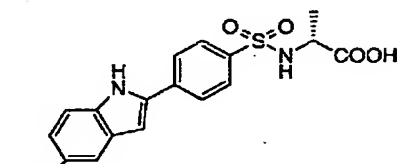
NMR (CD₃OD) : δ 7.75(4H, s), 7.41(1H, d, J=8.8Hz), 6.92(1H, d, J=2.4Hz), 6.88(1H, brs), 6.69(1H, dd, J

=2.4, 8.8Hz), 3.92(1H, q, J=7.3Hz), 3.83(3H, s), 1.31(3H, d, J=7.3Hz).

【0192】実施例2(13)

N-[4-(5-メチルインドール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化37】



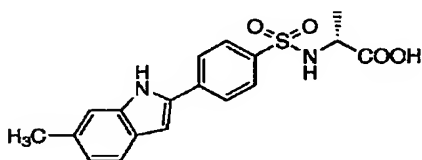
【0193】TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.32(1H, d, J=1.4Hz), 7.27(1H, d, J=8.3Hz), 6.97(1H, d, J=1.4, 8.3Hz), 6.87(1H, brs), 3.97(1H, q, J=7.3Hz), 2.39(3H, s), 1.32(3H, d, J=7.3Hz).

【0194】実施例2(14)

N-[4-(6-メチルインドール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化38】



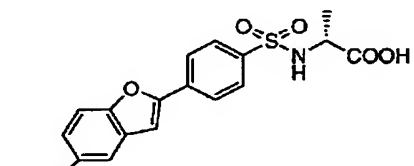
【0195】TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.42(1H, d, J=8.1Hz), 7.20(1H, d, J=1.2Hz), 6.90(1H, s), 6.89(1H, dd, J=1.2, 8.1Hz), 3.92(1H, q, J=7.1Hz), 2.42(3H, s), 1.32(3H, d, J=7.1Hz).

【0196】実施例2(15)

N-[4-(5-メトキシベンゾフラン-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化39】



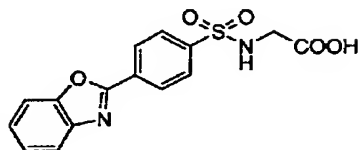
【0197】TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, d, J=9.0Hz), 7.28(1H, s), 7.11(1H, d, J=2.4Hz), 6.91(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 3.94(1H, q, J=7.3Hz), 3.83(3H, s), 1.32(3H, d, J=7.3Hz).

【0198】実施例2(16)

N-[4-(2-ベンゾオキサゾリル)フェニルスルホニル]グリシン

【化40】



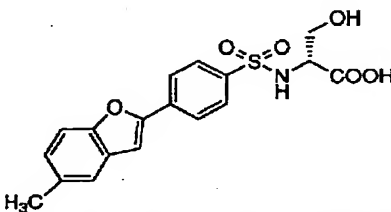
【0199】TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:酢酸=85:15:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.38(2H, d, J=8.8Hz), 8.30(1H, t, J=6.2Hz), 8.02(2H, d, J=8.8Hz), 7.92-7.80(2H, m), 7.52-7.43(2H, m), 3.67(2H, d, J=6.2Hz).

【0200】実施例2(17)

N-[4-(5-メチルベンゾフラン-2-イル)フェニルスルホニル]-D-セリン

【化41】



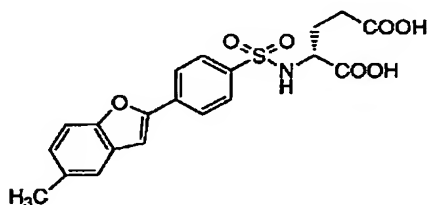
【0201】TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.12(1H, d, J=8.8Hz), 8.06(2H, d, J=8.8Hz), 7.88(2H, d, 8.8Hz), 7.56(1H, s), 7.53(1H, d, J=8.6Hz), 7.48(1H, br. s), 7.18(1H, d, J=8.6, 1.4Hz), 5.20-4.80(1H, br.), 3.81(1H, dt, J=8.8, 5.2Hz), 3.52(2H, br. t, J=5.2Hz), 2.40(3H, s).

【0202】実施例2(18)

N-[4-(5-メチルベンゾフラン-2-イル)フェニルスルホニル]-D-グルタミン酸

【化42】



【0203】TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1);

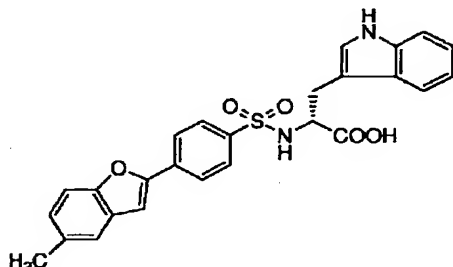
NMR (DMSO-d₆): δ 12.80(2H, br.), 8.40-8.10(1H, br.), 8.06(2H, d, J=8.8Hz), 7.84(2H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, s), 7.53(1H, d, J=8.2Hz), 7.48(1H, br. s), 7.18

(1H, d, J=8.2Hz), 3.88-3.76(1H, m), 2.40(3H, s), 2.22(2H, t, J=7.0Hz), 1.95-1.57(2H, m)。

【0204】実施例2(19)

N-[4-(5-メチルベンゾフラン-2-イル)フェニルスルホニル]-D-トリプトファン

【化43】



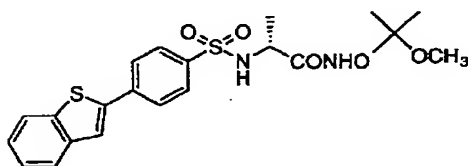
【0205】TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.78(1H, br. s), 7.85(2H, d, J=8.6Hz), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(2H, br. s), 7.33-7.29(1H, m), 7.22-7.15(2H, m), 7.07(1H, d, J=2.2Hz), 6.98-6.84(2H, m), 3.96-3.88(1H, m), 3.11-2.80(2H, m), 2.41(3H, s)。

【0206】参考例3

N-(1-メトキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)-[N-[4-(2-ベンゾチエニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

【化44】



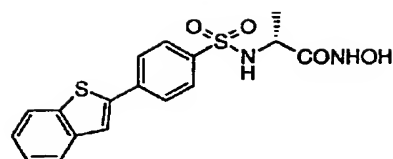
【0207】N-(1-メトキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)アミン(124mg)のDMF(1ml)溶液に、N-[4-(2-ベンゾチエニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン(実施例2(4)で製造した。)(100mg)、HOBt-H₂O(42mg)、EDC·HCl(53mg)、トリエチルアミン(39ml)を氷冷下に加え、室温下14時間撹拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた結晶をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物(70mg)を得た。

TLC: Rf 0.17 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

【0208】実施例3

N-ヒドロキシ-[N-[4-(2-ベンゾチエニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

【化45】



【0209】N-(1-メトキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)-[N-[4-(2-ベンゾチエニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド(参考例3で製造した。)(65mg)のジオキサン(3ml)溶液に、4N塩酸-ジオキサン(0.2ml)を加え、室温で30分間撹拌した。反応終了後、濃縮し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物(35mg)を得た。

【0210】TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.59(1H, br. s), 8.84(1H, br. s), 8.14(1H, br. d, J=8.2Hz), 8.05-7.84(7H, m), 7.46-7.36(2H, m), 3.68-3.61(1H, m), 1.05(3H, d, J=7.4Hz)。

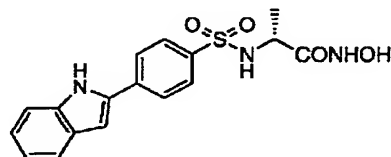
【0211】実施例3(1)~3(6)

実施例2、2(1)、2(3)、2(6)、2(8)、2(13)で製造した化合物を用いて、参考例3→実施例3で示される方法と同様に操作して次の物性値を有する標題化合物を得た。

【0212】実施例3(1)

N-ヒドロキシ-[N-[4-(2-インドリル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

【化46】



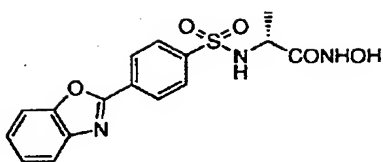
【0213】TLC: Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=100:10:1:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.56(1H, d, J=7.7Hz), 7.40(1H, m), 7.14(1H, m), 7.05(1H, m), 6.98(1H, d, J=2Hz), 3.77(1H, q, J=7.0Hz), 1.21(3H, d, J=7.0Hz)。

【0214】実施例3(2)

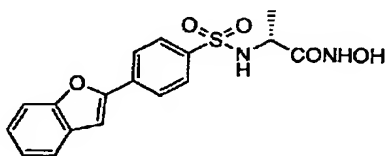
N-ヒドロキシ-[N-[4-(2-ベンゾオキサゾリル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

【化47】



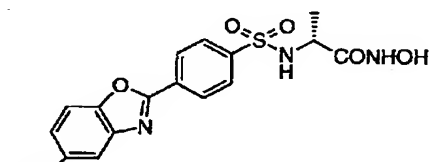
【0215】TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);
NMR (CD₃OD): δ 8.39(2H, d, J=8.8Hz), 8.04(2H, d, J=8.8Hz), 7.74(2H, m), 7.44(2H, m), 3.81(1H, q, J=7.0Hz), 1.22(3H, d, J=7.0Hz).

【0216】実施例3(3)
N-ヒドロキシ-[N-[4-(2-ベンゾフランニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド
【化48】



TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1);
NMR (DMSO-d₆): δ 10.85-10.13(1H, br.), 9.08-8.53(1H, br.), 8.09(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.73-7.64(2H, m), 7.64(1H, s), 7.41-7.25(2H, m), 3.70(1H, q, J=7.0Hz), 1.04(3H, d, J=7.0Hz).

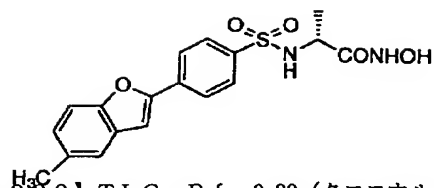
【0217】実施例3(4)
N-ヒドロキシ-[N-[4-(5-メチルベンゾキサゾール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド
【化49】



【0218】TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1);
NMR (DMSO-d₆): δ 10.60(1H, br. s), 8.81(1H, br. s), 8.34(2H, d, J=8.6Hz), 8.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, br. s), 7.28(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 3.73(1H, dq, J=8.0, 7.0Hz), 2.45(3H, s), 1.06(3H, d, J=7.0Hz).

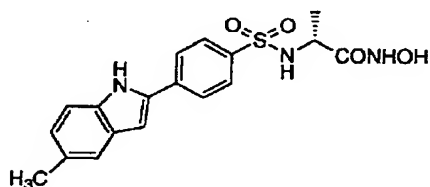
【0219】実施例3(5)
N-ヒドロキシ-[N-[4-(5-メチルベンゾフラン-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

【化50】



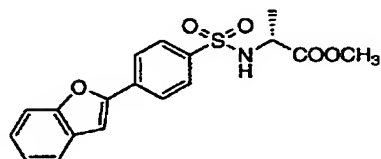
【0220】TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1);
NMR (DMSO-d₆): δ 10.59(1H, br. s), 8.23(1H, br. s), 8.14(1H, d, J=8.4Hz), 8.07(2H, d, J=8.4Hz), 7.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, s), 7.53(1H, d, J=8.6Hz), 7.48(1H, br. s), 7.18(1H, dd, J=8.6, 1.4Hz), 3.69(1H, td, J=7.2, 8.4Hz), 2.40(3H, s), 1.04(3H, d, J=7.2Hz).

【0221】実施例3(6)
N-ヒドロキシ-[N-[4-(5-メチルインドール-2-イル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド
【化51】



【0222】TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);
NMR (CD₃OD): δ 7.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.33(1H, s), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 6.98(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 6.89(1H, d, J=1.5Hz), 3.77(1H, q, J=7.0Hz), 2.39(3H, s), 1.20(3H, d, J=7.0Hz).

【0223】実施例4
N-[4-(2-ベンゾフランニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン・メチルエステル
【化52】



【0224】参考例1でD-アラニン・t-ブチルエステルのかわりにD-アラニン・メチルエステルを用いて、参考例1→参考例2→実施例1で示される方法と同様に操作して次の物性値を有する標題化合物を得た。

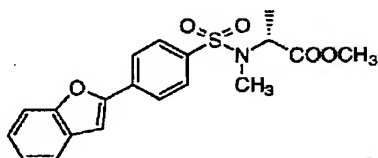
【0225】TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2);
NMR (DMSO-d₆): δ 8.43(1H, d, J=8.4Hz), 8.1192(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, m), 7.65

(1H, s), 7.41-7.25 (2H, m), 3.93 (1H, m), 3.42 (3H, s), 1.18 (3H, d, J=6.8Hz)。

【0226】実施例5

N-メチル-N-[4-(2-ベンゾフランニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン・メチルエステル

【化53】



【0227】N-[4-(2-ベンゾフランニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン・メチルエステル (実施例4で製造した。)(700mg)のDMF(5ml)溶液に、炭酸カリウム(674mg)とヨウ化メチル(0.30ml)を加え、室温で3時間撹拌した。混合物を1N塩酸溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮した。得られた結晶をエーテル-n-ヘキサンで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物(575mg)を得た。得られた化合物は、精製せずに、次の反応に用いた。

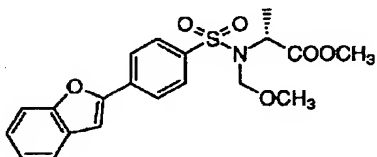
【0228】TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.88 (2H, d, J=8.8Hz), 7.65-7.53 (1H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.39-7.23 (2H, m), 7.18 (1H, s), 4.81 (1H, q, J=7.4Hz), 3.55 (3H, s), 2.89 (3H, s), 1.39 (3H, d, J=7.4Hz)。

【0229】実施例5(1)

N-メトキシメチル-N-[4-(2-ベンゾフランニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン・メチルエステル

【化54】



【0230】実施例5で、ヨウ化メチルのかわりにメトキシメチルクロライドを用いて、実施例5で示される方法と同様に操作して次の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2) ;

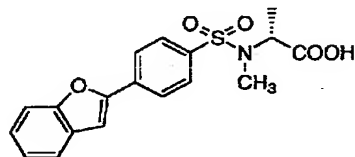
NMR (CDCl₃) : δ 7.98 (2H, d, J=9.2Hz), 7.91 (2H, d, J=9.2Hz), 7.66-7.53 (2H, m), 7.39-7.24 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=1.0Hz), 4.95 (1H, d, J=11.4Hz), 4.87 (1H, d, J=11.4Hz), 4.56 (1H, q, J=7.2Hz), 3.56 (3H, s), 3.35 (3H,

s), 1.46 (3H, d, J=7.2Hz)。

【0231】実施例6

N-メチル-N-[4-(2-ベンゾフランニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化55】



【0232】N-メチル-N-[4-(2-ベンゾフランニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン・メチルエステル (実施例5で製造した。)(560mg)のジオキサン(10ml)溶液に、1N水酸化ナトリウム溶液(2.25ml)を加え、室温で1晩撹拌した。混合物を1N塩酸溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮した。得られた結晶をエーテル-n-ヘキサンで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物(464mg)を得た。

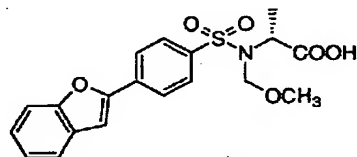
【0233】TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.90 (2H, d, J=8.4Hz), 7.73-7.65 (3H, m), 7.42-7.26 (2H, m), 4.59 (1H, q, J=7.4Hz), 2.79 (3H, s), 1.20 (3H, d, J=7.4Hz)。

【0234】実施例6(1)

N-メトキシメチル-N-[4-(2-ベンゾフランニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

【化56】



【0235】実施例5(1)で製造した化合物を用いて、実施例6で示される方法と同様に操作して次の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.10 (2H, d, J=8.4Hz), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz), 7.31-7.65 (3H, m), 7.42-7.26 (2H, m), 4.44 (1H, q, J=7.4Hz), 3.20 (3H, s), 1.32 (3H, d, J=7.4Hz)。

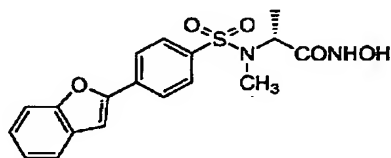
【0236】実施例7~7(1)

実施例6、6(1)で製造した化合物を用いて、参考例3→実施例3で示される方法と同様に操作して次の物性値を有する標題化合物を得た。

【0237】実施例7

N-ヒドロキシ- [N-メチル-N- [4- (2-ベンゾフラニル) フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド

【化57】



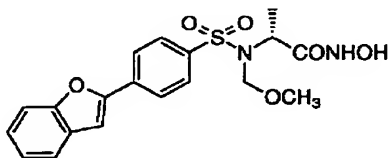
【0238】TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.73(1H, br. s), 8.89(1H, br. s), 8.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.74-7.65(2H, m), 7.68(1H, s), 7.42-7.25(2H, m), 4.39(1H, q, J=7.0Hz), 2.86(3H, s), 1.04(3H, d, J=7.0Hz).

【0239】実施例7(1)

N-ヒドロキシ- [N-メトキシメチル-N- [4- (2-ベンゾフラニル) フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド

【化58】



【0240】TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.60(1H, br. s), 8.89(1H, br. s), 8.10(2H, d, J=8.4Hz), 7.93(2H, d, J=8.4Hz), 7.74-7.64(2H, m), 7.67(1H, s), 7.42-7.25(2H, m), 5.04(1H, d, J=11.0Hz), 4.89(1H, d, J=11.0Hz), 4.23(1H, q, J=7.4Hz), 3.22(3H, s), 1.23(3H, d, J=7.4Hz).

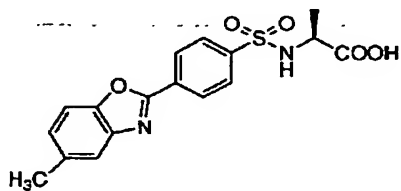
【0241】実施例8~8(1)

参考例1でD-アラニン・t-ブチルエステル塩酸塩のかわりに、L-アラニン・t-ブチルエステル塩酸塩を用いて、参考例1→参考例2→実施例1→実施例2で示される方法と同様に操作して次の物性値を有する標題化合物を得た。

【0242】実施例8

N- [4- (5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニルスルホニル] -L-アラニン

【化59】



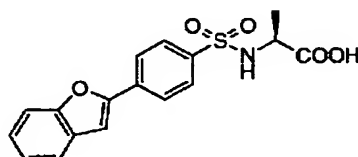
【0243】TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸: 水=50:10:1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.78(1H, brs), 8.38(1H, d, J=8.6Hz), 8.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.63(1H, d, J=1.2Hz), 7.27(1H, dd, J=1.2, 8.3Hz), 3.85(1H, dq, J=8.6, 7.3Hz), 2.45(3H, s), 1.19(3H, d, J=7.3Hz).

【0244】実施例8(1)

N- [4- (2-ベンゾフラニル) フェニルスルホニル] -L-アラニン

【化60】



【0245】TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=30:1:1);

NMR (CD₃OD): δ 8.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.67-7.53(2H, m), 7.37(1H, s), 7.38-7.21(2H, m), 3.96(1H, q, J=7.2Hz), 1.34(3H, d, J=7.2Hz).

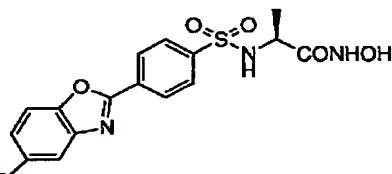
【0246】実施例9~9(1)

実施例8、8(1)で製造した化合物を用いて、参考例3→実施例3で示される方法と同様に操作して次の物性値を有する標題化合物を得た。

【0247】実施例9

N-ヒドロキシ- [N- [4- (5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニルスルホニル] -L-アラニル] アミド

【化61】



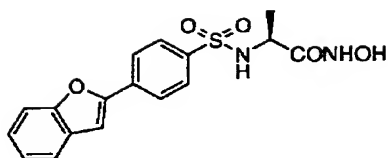
【0248】TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=100:10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.60(1H, br. s), 8.81(1H, br. s), 8.34(2H, d, J=8.6Hz), 8.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, br. s), 7.28(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 3.73(1H, dq, J=8.0, 7.0Hz), 2.45(3H, s), 1.06(3H, d, J=7.0Hz).

【0249】実施例9(1)

N-ヒドロキシ- [N- [4- (2-ベンゾフラニル) フェニルスルホニル] -L-アラニル] アミド

【化62】



【0250】TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1);
NMR (DMSO-d₆): δ 10.85-10.13(1H, br.), 9.08-

8.53(1H, br.), 8.09(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.73-7.64(2H, m), 7.64(1H, s), 7.41-7.25(2H, m), 3.70(1H, q, J=7.0Hz), 1.04(3H, d, J=7.0Hz)。

【0251】

【製剤例】

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・N-[4-(2-ベンゾチエニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン 5.0g
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2g
- ・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1g
- ・微結晶セルロース 4.7g

【0252】製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍

結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

- ・N-[4-(2-ベンゾチエニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン 2.0g
- ・マンニトール 20g
- ・蒸留水 500ml

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/415

A C S

A 6 1 K 31/415

A C S

31/42

A D F

31/42

A D F

31/425

A C K

31/425

A C K

C 0 7 D 209/20

C 0 7 D 209/20

235/06

235/06

263/56

263/56

277/66

277/66

307/79

307/79

333/60

333/60

403/12

2 0 9

403/12

2 0 9

405/12

2 0 9

405/12

2 0 9

409/12

2 0 9

409/12

2 0 9

413/12

2 0 9

413/12

2 0 9

417/12

2 0 9

417/12

2 0 9

// C 0 7 M 7:00